

424-470

AU 123

46207

FR 1302362

JUL 1962

**BREVET D'INVENTION**

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

FR-1962-07  
SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

P.V. n° 809.368

N° 1.302.362

Classification internationale :

A 61 j

**Procédé pour la préparation de pilules à libération temporisée.**

Société dite : OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 5 novembre 1959, à 13 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 23 juillet 1962.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 35 de 1962.)

FRANCE

DIV 120

ce 167

FR. 1,302,362 Prolonged-release tablet composition comprising (a) polyvinylpyrrolidone, (b) a water-insoluble substance melting above 45°, such as saturated fatty acids, their esters with mono-, di- or tri-alcohols, fatty alcohol mono- and polyethers, saturated aliphatic ketones and pharmaceutically acceptable sterols and (c) the active agent. The substances are mixed to a molten mass which is sprayed into air to form granules, the bulk of which passes through an 8-mesh sieve but is retained by a 20-mesh sieve. 5. 11. 59. OLIN MATHIESON CHEM. CORP.

contrôle précis du niveau de matière pharmacologiquement active dans le système, ce qui assure l'effet désiré.

Bien que l'administration d'agents solubles dans l'eau pharmacologiquement actifs soit particulièrement accrue grâce à l'utilisation de l'invention, celle-ci est également utile pour l'administration *per os* d'agents pharmacologiquement actifs pratiquement insolubles dans l'eau.

Par l'emploi de l'invention, des matières pharmacologiquement actives (par exemple des agents thérapeutiques ou leurs combinaisons) peuvent être administrés oralement avec une libération continue sur une période de temps prolongée au moyen d'une multiplicité de petites pilules consistant essentiellement en la matière pharmacologiquement active et en une matière lentement digestible ou dispersable dans le trajet gastro-intestinal.

Antérieurement à l'invention il existait des préparations pharmaceutiques assurant la libération temporisée de matières pharmaceutiquement actives sur une période de temps prolongée. Ces préparations antérieures possèdent cependant certaines caractéristiques indésirables qui sont éliminées dans les compositions de l'invention. Par exemple, dans les préparations antérieures, la libération de la matière pharmacologiquement active dépend entièrement de la digestibilité de la matrice ou enduction, point auquel s'effectue la libération complète de l'ingrédient pharmacologiquement actif.

Un autre avantage des préparations de l'inven-

2 - 41475

st leur stabilité. Du fait que chaque pilule lativement homogène, elle a moins tendance à se briser quand elle est exposée à des variations de température que les pilules ou comprimés préparés par les procédés connus, par exemple, dans lesquels un revêtement est appliqué par-dessus un noyau de différentes compositions.

Un autre avantage encore des préparations de l'invention est la protection qu'elles assurent vis-à-vis de la libération prématurée de la matière

pharmacologiquement active. Dans les pilules ou cachets enrobés de façon classique, la matière active du noyau est libérée immédiatement ou prématurément, et par suite absorbée en une fois, dès que l'enrobage est craquelé ou brisé d'une façon quelconque. Au contraire, dans le cas où l'une des pilules préparées par le procédé de l'invention est brisée, il n'y a pas complète exposition de la matière active, mais plutôt la différence de vitesse de libération entre la pilule brisée et une pilule non brisée est, en gros, proportionnelle à la superficie accrue due à la plus petite taille de particule de la pilule brisée.

Un autre avantage de l'invention est qu'elle rend possible la préparation de pilules à partir d'une formulation unique assurant un effet physiologique presque immédiat et qui, en même temps, étend de façon notable la durée d'activité de la matière pharmacologiquement active. Jusqu'ici les pilules enrobées de façon classique ont permis d'atteindre des résultats semblables, à condition de mélanger plusieurs enrobages de formules différentes.

Un autre avantage encore de l'invention est que les compositions pour pilules se prêtent par elles-mêmes bien à une récupération dans le cas où, par accident, il se produirait un erreur dans leur préparation; il suffit simplement pour cela de refondre la matière, d'ajouter les correctifs nécessaires et de recommencer le traitement.

Les objectifs de l'invention sont atteints par une série d'étapes consistant essentiellement à

Prix du fascicule : 2 NF

**EXHIBIT 305**

February 10, 2003

S5 1 PN='FR 1302362'  
?t5/34

5/34/1  
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000503819  
WPI Acc No: 1966-03991F/ 196800

**Prolonged-release tablets**

Patent Assignee: OLIN MATHIESON CHEM CORP (OLIN )

Number of Countries: 003 Number of Patents: 003

Patent Family:

| Patent No  | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week     |
|------------|------|------|-------------|------|------|----------|
| FR 1302362 | A    |      |             |      |      | 196800 B |
| DE 1175826 | A    |      |             |      |      | 196801   |
| GB 931147  | A    |      |             |      |      | 196801   |

Abstract (Basic): FR 1302362 A

A sustained release pharmaceutical preparation comprises pellets composed of (a) polyvinylpyrrolidone, (b) one or more water-insol satd fatty acids, satd fatty acid esters of mono-, di- and trihydric alcohols, satd fatty alcohols, mono- and poly-alkylene glycol ethers of satd fatty alcohols, satd aliphatic ketones or pharmacologically acceptable sterols such materials being solid at up to 45 deg.C., and (c) a pharmacologically active material. The pellets are prepared by forming the components (a), (b) and (c) into a uniform molten mass which is formed into small fluid droplets projected through the air until they are solidified to form pellets all of which pass through an 8-mesh U.S. Standard screen and are retained by a 200-mesh screen. The preparations may be used as such or incorporated into solid dosage forms, e.g. capsules.

Derwent Class: B00

?